

Bactrim[®] F

Sulfametoxazol + Trimetoprima
800 mg + 160 mg - Comprimidos



1. DESCRIPCIÓN

1.1. Grupo farmacológico/Terapéutico

Antibacteriano de uso sistémico

1.2. Vía de administración

Administración oral

1.3. Forma farmacéutica

Comprimidos

1.4. Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido de Bactrim F 800 mg + 160 mg comprimidos contiene 800 mg de Sulfametoxazol y 160 mg de Trimetoprima.

Para consultar la lista completa de excipientes, véase la sección 4.1.

2. DATOS CLÍNICOS

2.1. Indicaciones terapéuticas

Bactrim F será utilizado únicamente cuando, en opinión del médico, los beneficios del tratamiento superen cualquier riesgo potencial; se tomará en consideración el uso de un agente antibacteriano efectivo único. Serán tomadas en consideración las directrices oficiales para el uso apropiado de agentes antibacterianos y la prevalencia local de resistencia.

Dado que la sensibilidad in vitro de la bacteria a los antibióticos varía geográficamente y con el transcurso del tiempo, siempre será considerada la situación local en la selección del tratamiento antibiótico. Bactrim F será utilizado únicamente para el tratamiento o la prevención de infecciones en las que esté probado o exista una firme sospecha de ser causada por bacterias u otros microorganismos sensibles (véase la Sección 3.1). Ante la ausencia de tales datos, los patrones de epidemiología y sensibilidad local pueden contribuir a la selección empírica del tratamiento antibiótico apropiado.

Bactrim F comprimidos está indicado a partir de la edad de 6 años.

Infecciones respiratorias

Exacerbación aguda de afecciones pulmonares crónicas, otitis media en niños; tratamiento y profilaxis (primaria y secundaria) de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en adultos y niños, en particular si la inmunidad está seriamente comprometida.

Infecciones urogenitales

Infecciones del tracto urinario, chancroide.

Infecciones gastrointestinales

Fiebre tifoidea y paratifoidea, shigelosis (cepas sensibles de *Shigella flexneri* y *Shigella sonnei* cuando esté indicado un tratamiento antibacteriano), diarrea del viajero por *Escherichia coli* enterotoxigénica y cólera (como adyuvante para la rehidratación y la corrección de electrolitos).

Otras infecciones

Infecciones causadas por una amplia gama de organismos (tratamiento posible en combinación con otros antibióticos), por ejemplo brucelosis, osteomielitis aguda y crónica, nocardiosis, actinomicetoma, toxoplasmosis, y blastomicosis Sur Americana.

2.2. Posología y formas de administración

Posología

Posología usual

Durante la infección aguda, Bactrim F debe ser administrado por al menos 5 días o continuado por 48 horas luego de haber desaparecido los síntomas clínicos. Si no es evidente la mejoría clínica pasados los 7 días de tratamiento, el paciente será reevaluado.

- Adultos y niños mayores de 12 años:

	Comprimidos forte	
	Mañana	Noche
Dosis habitual	1	1
Dosis mínima y dosis para el tratamiento a largo plazo (más de 14 días)	½	½
Dosis máxima en casos particularmente graves	1 ½	1 ½

- Niños hasta 12 años:

La posología para niños es una dosis diaria de aproximadamente 30 mg SMZ + 6 mg TMP por kg de peso corporal. Durante infecciones severas, esta dosis puede ser incrementada en la mitad.

	Comprimidos forte	
	Mañana	Noche
De 6 años a 12 años	1/2	1/2

- Ancianos / Geriatría:

Los pacientes ancianos con función renal normal recibirán la dosis habitual para adultos.

Posologías especiales

- Chancroide:

1 comprimido de Bactrim F 2 veces al día. Si no es aparente evidencia de cura luego de 7 días pueden ser considerados 7 días de tratamiento adicional. Sin embargo, será necesario tener en consideración que la falta de respuesta puede indicar que la enfermedad es causada por un organismo resistente.

-Infección urinaria aguda no complicada en la mujer:

En las mujeres, cuando ha sido hecho el diagnóstico de infección aguda no complicada del tracto urinario y la infección aún no ha sido tratada, puede ser aplicado el tratamiento con una dosis única de 3 comprimidos de Bactrim F.

Los comprimidos deben ser tomados preferiblemente luego de cenar o a la hora de dormir. Luego de este tratamiento es recomendado proceder con un urocultivo de control.

-Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*:

Tratamiento por 2 semanas con máximo de 20 mg TMP + 100 mg SMZ por kg de peso corporal en 24 horas.

La dosis diaria será dividida a la tasa de una administración cada 6 horas.

La siguiente tabla es una guía para el límite superior de esta posología:

Peso Corporal	Dosis cada 6 horas
Kg	Comprimidos Forte
32	1
48	1 ½
64	2
80	2 ½

Para la profilaxis de Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, la dosis recomendada en adultos y niños mayores de 12 años de edad es 1 comprimido diario de Bactrim F.

Para niños, la dosis recomendada es de 150 mg/m²/día de TMP con 750 mg/m²/día de SMZ administrados por vía oral en dosis iguales divididas 2 veces al día por 3 días consecutivos por semana. La dosis diaria total no excederá 320 mg de TMP y 1600 mg de SMZ.

La siguiente tabla es una guía para esta posología en niños:

Superficie Corporal (m ²)	Dosis cada 6 horas Comprimidos Forte
1,06	1/2

-Nocardiosis:

La dosis diaria recomendada en adultos con nocardiosis es de 480 a 640 mg de TMP y 2400 a 3200 mg de SMZ (3 a 4 comprimidos forte) al menos por 3 meses. Esta dosis requiere ajuste dependiendo de la edad, peso, función renal del paciente, y de la severidad de la enfermedad. Ha sido reportada una duración de tratamiento de 18 meses.

-Prostatitis y brucelosis aguda:

El tratamiento debe ser frecuentemente mantenido por un período de alrededor de 4 semanas.

-Insuficiencia renal:

La posología debe ser ajustada de conformidad con la depuración de creatinina.

Depuración de creatinina	Posología recomendada
> 30 ml/min	Posología normal
15-30 ml/min	Dosis reducida a la mitad
< 15 ml/min	Bactrim solo puede ser utilizado si el paciente está en hemodiálisis regular (véase la Sección 2.3).

Pacientes en diálisis

Los pacientes en hemodiálisis recibirán inicialmente una carga de dosis normal de TMP-SMZ, seguido por media dosis adicional luego de cada sesión de hemodiálisis.

Durante diálisis peritoneal, la depuración del TMP-SMZ administrado es mínima. El uso de TMP-SMZ en pacientes recibiendo diálisis peritoneal no es recomendado.

Insuficiencia hepática

Los datos disponibles actualmente están descritos en la Sección 2.3, 2.4, 2.8 y 3.2 pero no puede ser suministrada una recomendación de posología.

Modo de administración

Deglutir Bactrim F con una cantidad suficiente de líquido, preferiblemente luego de las comidas.

2.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a cotrimoxazol, sulfonamidas, o a cualquiera de los excipientes de Bactrim F.
- Niños prematuros y recién nacidos menores de 6 meses de edad.
- Insuficiencia hepática severa.
- Insuficiencia renal severa caracterizada por una depuración de creatinina de < 15 ml/min (con la excepción de pacientes en hemodiálisis regular, véase la Sección 2.2 Posología especial).
- Administración concomitante de dofetilida (véase la Sección 2.5).

2.4. Advertencias y precauciones.

Con el objetivo de minimizar el riesgo de efectos adversos, la duración del tratamiento con Bactrim F será tan corta como sea posible, especialmente en ancianos.

Reacciones adversas severas

Aunque son raras, han sido reportados resultados fatales en relación con efectos adversos tales como discrasia sanguínea, reacciones adversas cutáneas severas tales como síndrome de Stevens – Johnson (eritema multiforme exudativo mayor), necrólisis epidérmica tóxica (eritrodermia bullosa con epidermolisis o síndrome de Lyell), síndrome de DRESS (reacción al fármaco (síndrome de hipersensibilidad) con eosinofilia y síntomas sistémicos) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEAG); y necrosis hepática fulminante.

Los pacientes deben ser informados sobre los signos y síntomas y deben ser monitoreados cuidadosamente por una reacción cutánea eventual.

El riesgo de aparición de SSJ o NET es mayor durante las primeras semanas del tratamiento.

En caso de aparición de síntomas o signos de SSJ o NET (por ejemplo: erupción cutánea progresiva, frecuentemente con lesiones bullosas o en membranas mucosas), el tratamiento con Bactrim F debe ser discontinuado.

El manejo de SSJ y de NET dará el mejor resultado si el diagnóstico es hecho en un estadio temprano y si el fármaco sospechado es interrumpido inmediatamente. Una suspensión temprana está asociada con un mejor pronóstico.

Si el paciente ha desarrollado SSJ o NET luego de utilizar Bactrim F, Bactrim F nunca será re-administrado a este paciente.

Hipersensibilidad y reacciones alérgicas

Una reacción cutánea u otra reacción adversa seria requieren el cese inmediato del tratamiento.

Bactrim F será utilizado con precaución en pacientes con una historia de alergia severa y asma bronquial.

Los infiltrados pulmonares en el contexto de alveolitis alérgica o eosinofílica pueden manifestarse como síntomas de tos o dificultad para respirar. Si tales síntomas aparecen o empeoran inesperadamente, el paciente será re – evaluado y será considerada la discontinuación de la terapia con Bactrim F.

Efectos renales

Las sulfonamidas, incluyendo Bactrim F, pueden inducir un incremento en la diuresis, particularmente en pacientes con edema cardíaco.

Es requerida la vigilancia cuidadosa del potasio sérico y de la función renal en pacientes recibiendo Bactrim F en dosis altas, como es el caso en los pacientes presentando neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, o en pacientes recibiendo Bactrim F en dosis estándar y tienen trastornos subyacentes del metabolismo del potasio o insuficiencia renal, o quienes están recibiendo medicamentos que provoquen hiperpotasemia (véase la Sección 2.5).

Poblaciones especiales

El riesgo de reacciones adversas serias incrementa en el anciano o donde existan factores de riesgo tales como insuficiencia renal y/o hepática, o en el caso de utilización de medicamentos concomitantes (en este caso, el riesgo puede estar relacionado con la dosis y con la duración del tratamiento).

En caso de insuficiencia renal, la dosis será ajustada de conformidad con las instrucciones de posología específica (consulte la Sección 4.2). Los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina de 15-30 ml/min) recibiendo TMP-SMZ serán monitoreados cuidadosamente por síntomas y signos de toxicidad tales como náusea, vómito, e hiperpotasemia.

Excepto en casos excepcionales, Bactrim F no será administrado a pacientes con trastornos hematológicos severos.

Han sido reportados casos de pancitopenia en pacientes tratados con una combinación de trimetoprim y metotrexato (véase la Sección 2.5).

En ancianos, o en pacientes con deficiencia pre – existente de ácido fólico o con insuficiencia renal, pueden ocurrir cambios hematológicos indicativos de deficiencia de ácido fólico. Estos son reversibles tras la administración del tratamiento con ácido folínico.

Debido a la posibilidad de hemólisis, Bactrim F no será administrado con deficiencia de la G6PD a menos que sea absolutamente esencial, y en este caso, solo en dosis mínimas.

Como con todos los medicamentos contentivos de sulfonamidas, se recomienda precaución en pacientes con porfiria o disfunción de la tiroides.

Los pacientes “acetiladores lentos” pueden ser más propensos a reacciones idiosincráticas a sulfonamidas.

La utilización concomitante de espironolactona con fármacos que pueden inducir hiperpotasemia (tales como el TMP) puede resultar en hiperpotasemia severa.

Tratamiento de larga duración

Es recomendado el monitoreo hematológico periódico en el caso de tratamiento prolongado. Si es observada una disminución importante en el conteo de células en la fórmula sanguínea, el tratamiento será discontinuado. Los análisis de orina y de la función renal serán hechos rutinariamente en pacientes con tratamiento a largo plazo (especialmente en pacientes con insuficiencia renal). Durante el tratamiento, una cantidad de líquido adecuada y la producción de orina será asegurada para prevenir la cristaluria.

2.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

El trimetoprim es un inhibidor del Transportador - 2 de cationes orgánicos (OCT2) y un inhibidor débil del CYP2C8. El Sulfametoxazol es un inhibidor débil del CYP2C9.

La exposición sistémica a medicamentos transportados por el OCT2 puede aumentar cuando son coadministrados con TMP-SMZ. E.g. dofetilida, amantadina, memantina y lamivudina.

TMP-SMZ no debe ser administrado en combinación con dofetilida (véase la Sección 2.3). Existe evidencia demostrando que el TMP inhibe la excreción renal de dofetilida. La combinación de 160 mg de TMP y 800 mg de SMZ coadministrado 2 veces al día con 500 mg de dofetilida resulta en un aumento de 103% en el área bajo la curva de concentración - tiempo (AUC) de dofetilida y un aumento de 93% de la concentración máxima (C_{max}) de dofetilida. La dofetilida puede provocar arritmias ventriculares serias asociadas con prolongación del intervalo QT incluyendo torsades de pointes que están directamente relacionadas con la concentración plasmática de dofetilida.

En pacientes recibiendo amantadina o memantina puede haber un riesgo incrementado de eventos neurológicos adversos tales como delirio y mioclonos.

La exposición sistémica a fármacos metabolizados principalmente por el CYP2C8 puede incrementar con la coadministración de TMP-SMZ. E.g. paclitaxel, amiodarona, dapsona, repaglinida, rosiglitazona y pioglitazona.

El paclitaxel y la amiodarona tienen un estrecho índice terapéutico y en consecuencia, la administración concomitante con TMP-SMZ no es recomendada.

Tanto dapsona como TMP-SMZ pueden provocar metahemoglobinemia. Por lo tanto, existe la posibilidad de interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. Los pacientes recibiendo dapsona y TMP-SMZ en el mismo momento serán monitoreados por metahemoglobinemia. Si es posible, serán considerados tratamientos alternativos.

Los pacientes recibiendo repaglinida, rosiglitazona o pioglitazona serán monitoreados regularmente por hipoglicemia.

La exposición sistémica a medicamentos metabolizados principalmente por el CYP2C9 puede aumentar con la coadministración de TMP-SMZ. E.g. cumarinas (warfarina, acenocumarol, fenprocumona), fenitoína, y los derivados de la sulfonilurea (glibenclamida, gliclazida, glipizide, clorpropamida, y tolbutamida).

La coagulación será monitoreada en los pacientes recibiendo cumarinas.

Fueron observados un aumento de 39% en la vida media y una disminución de 27% en la depuración de fenitoína luego de la administración de dosis estándar de TMP-SMZ. Los pacientes recibiendo fenitoína serán monitoreados por signos de toxicidad por fenitoína.

Los pacientes recibiendo derivados de la sulfonilurea (incluyendo glibenclamida, gliclazida, glipizide, clorpropamida, y tolbutamida), serán monitoreados regularmente por hipoglicemia.

Puede ocurrir un incremento de los niveles de digoxina en sangre con el tratamiento concomitante con TMP- SMZ, particularmente en ancianos. Los niveles séricos de digoxina serán monitoreados.

Interacciones farmacodinámicas e interacciones de mecanismo desconocido

Puede producirse un aumento en la tasa de incidencia y de la severidad de las reacciones indeseables mielotóxicas y nefrotóxicas en casos de administración concomitante de TMP-SMZ con otros medicamentos conocidos como mielosupresores o asociados con insuficiencia renal como análogos de nucleósidos, tacrolimus, azatioprina o mercaptopurina. Los pacientes que reciben TMP-SMZ concomitantemente con tales medicamentos serán monitoreados por toxicidad hematológica y/o renal.

La coadministración con clozapina, medicamento conocido por su potencial para causar agranulocitosis, será evitada.

Fue observado un aumento de la incidencia de trombocitopenia en ancianos que recibieron simultáneamente ciertos diuréticos, principalmente tiazidas. Las plaquetas serán monitoreadas regularmente en pacientes a quienes se administren diuréticos.

Las sulfonamidas, incluyendo el Sulfametoxazol, pueden competir con la unión a proteínas y con el transporte renal del metotrexato, aumentando la fracción libre de metotrexato y la exposición sistémica a este. Han sido reportados casos de pancitopenia en pacientes tomando una combinación de trimetoprim y metotrexato (véase la Sección 2.4). El trimetoprim tiene una afinidad baja por la dihidrofolato reductasa humana pero puede incrementar la toxicidad del metotrexato, especialmente en la presencia de factores de riesgo tales como la edad, hipoalbuminemia, insuficiencia renal, y disminución de la reserva del cordón espinal, en pacientes recibiendo altas dosis de metotrexato. Se recomienda tratar a los pacientes en riesgo con ácido fólico o folinato de calcio a fin de contrarrestar los efectos del metotrexato sobre la hematopoyesis.

Reportes ocasionales sugieren que los pacientes recibiendo pirimetamina como profiláctico antimalárico en dosis mayores de 25 mg semanales pueden desarrollar anemia megaloblástica si es prescrito simultáneamente TMP-SMZ.

Dados los efectos ahorradores de potasio del TMP-SMZ, se debe tener precaución cuando se administra concomitantemente TMP-SMZ y otros productos que aumenten el potasio sérico tales como los inhibidores de la encima convertidora de angiotensina, los antagonistas de los receptores de la angiotensina, y los diuréticos ahorradores de potasio como la espironolactona. Como con los medicamentos susceptibles de inducir la hiperpotasemia, la utilización concomitante de la espironolactona con trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol) puede provocar hiperpotasemia acompañada de signos clínicos.

Se ha observado un deterioro reversible de la función renal en pacientes tratados con Bactrim y ciclosporina después del trasplante renal.

Poblaciones especiales

No han sido hechos estudios de interacción en poblaciones especiales, incluyendo niños y adolescentes.

Influencia de los métodos de diagnóstico:

TMP-SMZ, particularmente el compuesto TMP, puede interferir con el ensayo de metotrexato sérico realizado por el método competitivo de unión a proteínas cuando se usa dihidrofolato reductasa bacteriana como proteína de unión. Sin embargo, no se produce interferencia si el metotrexato es medido mediante un método radioinmunológico.

La presencia de TMP y SMZ también puede interferir con la dosis de la creatinina para la reacción de Jaffé con ácido pícrico en un medio alcalino, produciendo un aumento de 10% de los valores normales.

2.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

El riesgo de defectos al nacer no ha sido demostrado de manera consistente durante el tratamiento con cotrimoxazol en mujeres durante el embarazo temprano. Dos grandes estudios observacionales han sugerido un incremento de 2 a 3,5 veces del riesgo de aborto espontáneo en mujeres tratadas con TMP solo y en combinación con SMZ en el primer trimestre comparado con la ausencia de exposición a antibióticos o exposición a penicilinas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva en dosis muy altas (véase la Sección 3.3). Estas malformaciones son típicas del antagonismo del ácido fólico.

Ya que TMP y SMZ atraviesan la barrera placentaria y puede por lo tanto interferir con el metabolismo del ácido fólico, Bactrim F no será utilizado durante el embarazo a menos que el beneficio justifique el riesgo potencial para el feto. Al tomar Bactrim F, es recomendada la administración cotidiana de 5 mg de ácido fólico a la mujer embarazada o con intención de embarazarse. Durante la última etapa del embarazo, Bactrim F será evitado tanto como sea posible debido al riesgo de kernícterus en el recién nacido (véase la Sección 3.2, Distribución).

Lactancia

Ambos componentes de Bactrim F pasan a la leche materna. Aunque la cantidad de Bactrim F ingerida por un niño lactante es pequeña, los posibles riesgos incurridos por el niño (kernícterus, hipersensibilidad) serán pesados contra el beneficio terapéutico esperado para la madre (véase la Sección 3.2, Distribución).

Fertilidad

No aplica.

2.7. Efectos sobre la capacidad de conducir y el uso de maquinaria.

No aplica

2.8. Reacciones adversas

(a) Resumen del perfil de tolerabilidad

Los efectos indeseables más comunes son las reacciones cutáneas y los trastornos gastrointestinales.

(b) Lista de reacciones adversas en forma de tabla

Las categorías de frecuencia son como se presenta a continuación:

Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raro ($< 1/10.000$); frecuencia no determinada (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles).

Efectos indeseables en la población general de pacientes tratados con TMP-SMZ

Las categorías de frecuencia en la tabla a continuación están derivadas principalmente del conjunto de datos de estudios clínicos involucrando 1085 pacientes que recibieron Bactrim IV para el tratamiento de varias infecciones. Con respecto a los eventos adversos no observados en los pacientes durante estos estudios clínicos, las categorías de frecuencia están basadas en estimados de la frecuencia de reporte o están derivados de datos publicados.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuente	Poco frecuente	Raro	Muy raro	Frecuencia Indeterminada
Infecciones e infestacion		Infecciones fúngicas tales como candidiasis			
Trastornos hematológicos y del sistema linfático			Metahemoglobinemia Anemia (megaloblástica, hemolítica/auto-inmune, aplásica) Leucopenia Granulocitopenia Trombocitopenia	Agranulocitosis Pancitopenia	
Trastornos del sistema inmune				Reacciones alérgicas de hipersensibilidad (fiebre, reacciones anafilactoides, trastorno sérico, angioedema)	
Trastornos de metabolismo y de la nutrición			Hipoglicemia		
Trastornos psiquiátricos				Alucinaciones	
Trastornos del sistema nervioso		Convulsiones	Neuropatía (incluyendo neuritis periférica y parestesia)	Ataxia Meningitis aséptica / síntomas semejantes a la meningitis	Vasculitis cerebral
Trastornos oculares				Uveítis	Vasculitis retiniana
Trastornos del oído y del laberinto				Acufenos Vértigos	
Trastornos cardíacos				Miocarditis alérgica	
Trastornos vasculares				Purpura Purpura de Henoch-Schönlein	Vasculitis, Vasculitis necrotizante, Granulomatosis con poliangitis, Poliarteritis nodosa
Trastornos respiratorios, torácicos y de mediastino				Infiltrados pulmonares Alveolitis eosinofílicas / alérgicas	Vasculitis pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Nauseas Vómitos	Diarrea Enterocolitis pseudomembranosa	Glositis Estomatitis		Pancreatitis aguda

Sistema de clasificación de órganos	Frecuente	Poco frecuente	Raro	Muy raro	Frecuencia Indeterminada
Trastornos hepatobiliares	Elevación de transaminasas	Elevación de bilirrubina hepática	Colestasis	Necrosis hepática	Síndrome de distrofia del canal biliar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones cutáneas múltiples (Eritema fijo pigmentado, Dermatitis exfoliante, Rash, Erupción maculopapular, Erupción morbiliforme, Prurito)	Urticaria		Eritema multiforme Fotosensibilidad Síndrome de Stevens Johnson Necrólisis epidérmica tóxica Reacción (síndrome D hipersensibilidad) Medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) Pustulosis exantemática aguda generalizada	
Trastornos musculoesqueléticos y sistémicos				Rabdomiólisis	Artralgia Mialgia
Trastornos renales y de vías urinarias	Elevación de urea en sangre Elevación de creatinina sérica	Insuficiencia renal	Cristaluria	Nefritis intersticial Aumento de diuresis	
Trastornos generales y anomalías en el sitio de la administración			Dolor venoso y flebitis		
Investigaciones					Hiperpotasemia Hiponatremia

Tolerabilidad de TMP-SMZ en pacientes infectados por VIH

La población de pacientes infectados por VIH es similar a la población general en términos de espectro de eventos indeseables potenciales. Sin embargo, algunos efectos secundarios pueden presentarse en frecuencias más elevadas y con perfiles clínicos diferentes. Estas diferencias conciernen a las siguientes clases de órganos:

	Muy frecuente	Poco frecuente
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	Leucopenia Granulocitopenia Trombocitopenia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipoglicemia
Trastornos gastrointestinales	Anorexia Nauseas/vómitos Diarrea	
Trastornos hepatobiliares	Elevación de transaminasas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash maculopapular, Prurito	
Trastornos generales y anomalías en el sitio de la administración	Fiebre, generalmente en conjunto con erupción maculopapular	
Investigaciones	Hiperpotasemia	Hiponatremia

(c) Descripción de ciertos efectos indeseables

La mayoría de los cambios hematológicos observados fueron leves, asintomáticos, e reversibles al retirar el tratamiento.

Como con cualquier otro fármaco, las reacciones alérgicas pueden ocurrir en pacientes que son hipersensibles a los componentes del producto. Las reacciones cutáneas observadas más frecuentes con Bactrim fueron generalmente leves y revirtieron rápidamente luego de la discontinuación del medicamento.

Los infiltrados pulmonares reportados en el contexto de alveolitis eosinofílica o alérgica pueden manifestarse como síntomas tales como tos o dificultado para respirar (véase la Sección 2.4). Una dosis alta de TMP, como aquella utilizada en los pacientes presentando neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, induce un aumento progresivo pero reversible de las concentraciones séricas de potasio en un número importante de pacientes. Aún a las dosis recomendadas, TMP puede producir hiperpotasemia al ser administrado a pacientes que presentan trastornos subyacentes de metabolismo de potasio o insuficiencia renal, o en aquellos recibiendo medicamentos que inducen hiperpotasemia (véase la Sección 2.4).

Han sido reportados casos de hipoglicemia en pacientes no diabéticos tratados con TMP-SMZ, por lo general, luego de pocos días de tratamiento (véase la Sección 2.5). Los pacientes presentando una insuficiencia renal, enfermedad hepática o desnutrición, o aquellos recibiendo dosis elevadas de TMP- SMZ están particularmente en riesgo.

Han sido reportados casos de pancreatitis aguda; muchos de estos pacientes presentan enfermedades serias, incluyendo SIDA.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas después de que el medicamento está aprobado. Esto hace que sea posible monitorear de forma continua la relación riesgo – beneficio del fármaco. Se les pide a los profesionales de la salud reportar cualquier sospecha de reacción adversa a la Autoridad Nacional del Medicamento (Digemid).

2.9. Sobredosis y tratamiento

Síntomas

Los síntomas de una sobredosis pueden incluir: náusea, vómito, diarrea, cefalea, vértigo, aturdimiento, trastornos mentales y visuales; en casos severos pueden ocurrir cristaluria, hematuria y anuria.

En casos de sobredosis crónica puede producirse hipoplasia de la médula ósea, que se manifiesta en forma de trombocitopenia o leucopenia, y otras discrasias sanguíneas atribuibles a la deficiencia de ácido fólico.

Tratamiento

Dependiendo de los síntomas, las siguientes medidas serán consideradas: prevención de nuevas dosis, aumento de la excreción renal por diuresis forzada (la alcalinización de la orina aumenta la eliminación del SMZ), hemodiálisis (la diálisis peritoneal no es eficaz), control de la fórmula sanguínea y de los electrolitos. Si se desarrolla una discrasia sanguínea o una ictericia significativa, se iniciará un tratamiento específico para estas complicaciones. Se puede administrar una dosis de 3 - 6 mg de folinato cálcico durante 5 - 7 días para neutralizar los efectos del TMP sobre la hematopoyesis.

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1. Propiedades farmacodinámicas

Clase farmacoterapéutica: anti - infecciosos para uso sistémico, antibacteriano, asociación de una sulfamida (el sulfametoxazol) y de trimetoprim; código ATC: J01EE01

El agente quimioterapéutico bactericida, Bactrim F (cotrimoxazol) asocia dos principios activos, el sulfametoxazol (SMZ) y el trimetoprim (TMP), en la proporción de 5 a 1. Estos dos compuestos actúan en sinergia para el bloqueo simultáneo de dos enzimas que catalizan reacciones sucesivas en la cadena del metabolismo del ácido fólico, esencial para la supervivencia de una cantidad de microorganismos. Esta combinación ejerce, in vitro, una actividad bactericida que aparece en concentraciones que son solo bacteriostáticas para los dos componentes si son utilizados por separado. Debido a este modo de acción, los riesgos de aparición de una resistencia están reducidos a un mínimo; Bactrim F frecuentemente permanece activo en gérmenes resistentes a uno de los dos componentes. Por lo general, el mecanismo de resistencia bacteriana consiste en la producción de nuevas enzimas plasmídicas, resistentes o parcialmente resistentes al TMP o al SMZ.

El efecto antibacteriano de Bactrim F in vitro cubre una amplia gama de organismos patógenos Gram positivos y Gram negativos, aunque la sensibilidad puede depender de la ubicación geográfica:

*Organismos generalmente sensibles (CMI < 80 mg/l)**

Cocos: *Branhamella catarrhalis*

Bacilos Gram negativos: *Haemophilus influenzae* (productores y no productores de β - lactamasa), *Haemophilus parainfluenzae*, *E. coli*, *Citrobacter freundii*, otros *Citrobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, otros *Klebsiella spp.*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Hafnia alvei*, *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens*, otros *Serratia spp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Shigella spp.*, *Yersinia enterocolitica*, otros *Yersinia spp.*, *Vibrio cholerae*.

Otros Gram negativos: *Edwardsiella tarda*, *Alcaligenes faecalis*, *Pseudomonas cepacia*, *Burkholdera (Pseudomonas) pseudomallei*.

Basado en la experiencia clínica, los siguientes organismos deben ser considerados como sensibles: *Brucella*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Pneumocystis jirovecii*, *Cyclospora cayetanensis*.

*Organismos parcialmente sensibles (CMI = 80-160 mg/l)**

Cocos: *Staphylococcus aureus* (sensibles y resistentes a la meticilina), *Staphylococcus spp.* (Coagulasa negativo), *Streptococcus pneumoniae* (sensibles y resistentes a la penicilina).

Bacilos Gram negativos: *Haemophilus ducreyi*, *Providencia rettgeri*, otros *Providencia spp.*, *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Stenotrophomonas maltophilia* (antiguamente *Xanthomonas maltophilia*).

Otros Gram negativos: *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter anitratus* (principalmente *A. Baumanii*), *Aeromonas hydrophila*.

*Organismos resistentes (CMI > 160 mg/l) **

Mycoplasma spp., *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum*.

*Equivalentes SMZ

La frecuencia local de la resistencia a Bactrim F de las bacterias involucradas en la infección tratada debe conocerse cuando Bactrim F es prescrito de forma empírica.

Para excluir la resistencia, especialmente en aquellas infecciones que pueden ser causadas por un agente patógeno parcialmente sensible, la sensibilidad del aislado debe ser analizada.

La sensibilidad de Bactrim F puede ser determinada a partir de los métodos estandarizados tales como la difusión (disco) o las pruebas de dilución recomendadas por el Comité Europeo sobre el Análisis de Susceptibilidad Antimicrobiana "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST).

Los criterios de sensibilidad recomendados por el EUCAST se indican en la tabla que se muestra a continuación.

Criterios de sensibilidad según los estándares del EUCAST:

		Test de dilución ^A CMI (µg/ml)	
		TMP	SMZ
<i>Enterobacterias</i>	Sensible	≤ 2	≤ 38
	Resistente	> 4	> 76
<i>Acinetobacter spp.</i>	Sensible	≤ 2	≤ 38
	Resistente	> 4	> 76
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ^B	Sensible	≤ 4	≤ 76
	Resistente	> 4	> 76
<i>Staphylococcus spp.</i>	Sensible	≤ 2	≤ 38
	Resistente	> 4	> 76

<i>Enterococcus spp.</i> ^C	Sensible	≤ 0,03	≤ 0,57
	Resistente	> 1	> 19
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Sensible	≤ 1	≤ 19
	Resistente	> 2	> 38
<i>Streptococcus groupae</i> A, B, C et G	Sensible	≤ 1	≤ 19
	Resistente	> 2	> 38
<i>Haemophilus influenzae</i> & <i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Sensible	≤ 0,5	≤ 9,5
	Resistente	> 1	> 19
<i>Listeria monocytogenes</i>	Sensible	≤ 0,06	≤ 1,14
	Resistente	> 0,06	> 1,14
<i>Pasteurella multocida</i>	Sensible	≤ 0,25	≤ 4,75
	Resistente	> 0,25	> 4,75
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Sensible	≤ 0,5	≤ 9,5
	Resistente	> 1	> 19

^A TMP y SMZ en una proporción de 1 a 19

^B Los criterios de sensibilidad están basados en un tratamiento a dosis elevadas, ≥ 240 mg TMP y 1,2 g SMZ administrados en conjunto dos veces al día

^C La actividad de TMP y TMP-SMZ es incierta para los enterococos, por lo tanto, la población de tipo salvaje se categorizada como intermedia.

3.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral, el SMZ y el TMP son absorbidos rápida y completamente a partir del tracto gastrointestinal superior. Luego de la ingestión de una dosis única de 800 mg SMZ + 160 mg TMP (= 1 comprimido de Bactrim F), las concentraciones plasmáticas máximas, alcanzadas en 1 a 4 horas, son de 1,5 - 3 µg/ml para el TMP y 40 - 80 µg/ml para el SMZ. Luego de la administración repetida de la dosis antes mencionada cada 12 horas, las concentraciones plasmáticas mínimas en el estado estable, obtenidas en 2 a 3 días, varían entre 1,3 y 2,8 µg/ml para el TMP y entre 32 y 63 µg/ml para el SMZ.

Biodisponibilidad

La absorción de TMP et SMZ es completa como se demostró por biodisponibilidad oral absoluta que alcanza 100% para las dos sustancias.

Distribución

El volumen de distribución del TMP es aproximadamente 1,6 l/kg y aquel del SMZ es aproximadamente 0,2 l/kg. La unión a las proteínas del plasma es alrededor de 62% para el SMZ y de 37% para el TMP.

Fue observada una penetración superior del TMP comparado con SMZ en tejidos prostáticos no inflamados, fluido seminal, secreciones vaginales, saliva, tejidos pulmonares normales y secreciones biliares, mientras que la penetración en el líquido cefalorraquídeo y en humor acuoso es similar por ambos compuestos.

Grandes cantidades de TMP y cantidades más pequeñas de SMZ pasan el líquido intersticial y otros líquidos corporales extravasculares. Las concentraciones de TMP y de SMZ son más elevadas que las concentraciones mínimas inhibitorias de la mayoría de los organismos sensibles.

En humanos, TMP y SMZ son detectados en tejidos fetales (placenta, hígado, pulmones), sangre del cordón umbilical y el líquido amniótico, indicando transferencia placentaria de ambas sustancias. En general, las concentraciones fetales de TMP son similares y a aquellas de SMZ son menores que las concentraciones maternas (véase la Sección 2.6 Embarazo).

Ambos agentes son excretados en la leche materna. Las concentraciones de TMP en la leche materna son similares y aquellas de SMZ son menores que las concentraciones plasmáticas maternas (véase la Sección 2.6 Lactancia).

Metabolismo

Alrededor de 30% de una dosis de TMP es metabolizada. Basado en los resultados de un estudio in vitro con microsomas hepáticos humanos, el involucramiento del CYP3A4, el CYP1A2 y el CYP2C9 en el metabolismo oxidativo de TMP no puede ser excluido. Los principales metabolitos del TMP son el 1- y 3-óxidos y 3- y 4-hidroxi derivados; ciertos metabolitos son microbiológicamente activos.

Alrededor de 80% de una dosis de SMZ es metabolizada en el hígado, predominantemente al derivado N4-acetilado (\approx 40% de la dosis) y en una menor extensión por glucuroconjugación. El SMZ también sufre un metabolismo oxidativo. La primera etapa de la vía oxidativa, la cual conduce a la formación del derivado hidroxilamina es catalizado por el CYP2C9.

Eliminación

SMZ y TMP tienen una vida media de eliminación bastante similar (un promedio de 10 horas para el TMP y de 11 horas para el SMZ).

Las dos sustancias, así como sus metabolitos, son eliminados casi completamente por los riñones por filtración glomerular y secreción tubular, ocasionando ambas concentraciones urinarias significativamente más elevadas que la concentración en sangre. Alrededor de dos tercios de la dosis de TMP y un quinto de la dosis de SMZ son excretadas en la orina sin cambio. La depuración plasmática total del TMP es de 1.9 ml/min/kg. La depuración plasmática total del SMZ es de 0,32 ml/min/kg. Una pequeña fracción de cada sustancia es eliminada vía fecal.

Farmacocinética en situaciones clínicas especiales

Niños

La farmacocinética en la población pediátrica con función renal normal de ambos componentes de Bactrim, TMP y SMZ, depende de la edad. La eliminación de TMP-SMZ está reducida en neonatos durante los primeros dos meses de vida, posteriormente tanto TMP como SMZ presentan una eliminación más elevada con una depuración corporal mayor y una vida media de eliminación más corta. Las diferencias son más marcadas en niños pequeños ($>$ 1,7 meses a 24 meses de edad) y disminuye con la edad, en comparación con niños mayores (1 a 3,6 años de edad), niños (7,5 años y $<$ 10 años) y adultos (véase la Sección 2.2).

Ancianos

Basado en la importancia de la depuración renal en el proceso de eliminación de TMP y teniendo en consideración que la depuración de creatinina disminuye de forma fisiológica con la edad, puede ser anticipada una disminución en la depuración renal y de la depuración corporal total de TMP con el aumento de la edad. La farmacocinética de SMZ debe estar menos afectada con el incremento de la edad ya que la depuración renal de SMZ es solamente 20% de la depuración total del SMZ.

Insuficiencia renal

En pacientes presentando una insuficiencia renal severa (depuración de creatinina: 15 a 30 ml/min), las vidas medias de eliminación de ambas sustancias están incrementadas requiriendo un ajuste de la dosis. La diálisis peritoneal ambulatoria intermitente o continua no contribuye significativamente a la eliminación de TMP-SMZ. TMP y SMZ son eliminados a un grado significativo por hemodiálisis y hemofiltración. Se ha sugerido incrementar la dosis en 50% de TMP-SMZ luego de cada sesión de hemodiálisis. En niños con insuficiencia renal ($CL_{cr} <$ 30 ml/min) la depuración de TMP está disminuida y la vida media de eliminación es prolongada. La dosis de TMP-SMZ en pacientes pediátricos presentando insuficiencia renal estará basada en la función renal (véase la Sección 2.2 Posología especial / Insuficiencia renal).

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de TMP y de SMZ en pacientes presentando insuficiencia hepática moderada o severa no es significativamente diferente en aquella observada en sujetos sanos.

Pacientes con fibrosis quística

La depuración renal de TMP y la depuración metabólica de SMZ están incrementadas en pacientes con fibrosis quística. En consecuencia, la depuración plasmática total está aumentada y la vida media de eliminación está disminuida para ambos medicamentos.

3.3. Datos preclínicos de seguridad

En animales, dosis muy altas de cotrimoxazol produjeron malformaciones fetales típicas de los antagonistas del ácido fólico.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1. Lista de excipientes

- Docusato de sodio
- Povidona
- Estearato de magnesio
- Almidón Glicolato de sodio (Almidón Carboximetilsódico)

4.2. Incompatibilidades

No aplica

4.3. Tiempo de vida útil

60 meses

El producto no deberá ser utilizado si la fecha de expiración (EXP), que figura en el envase del producto, no se encuentra vigente.

4.4. Precauciones especiales de conservación

Manténganse a temperaturas inferiores a 30°C.

4.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de Aluminio/ (PVC) incoloro en cajas conteniendo 10 o 100 comprimidos.

4.6. Precauciones especiales de eliminación

No hay requisitos especiales de eliminación. Cualquier producto no utilizado o sus residuos deben ser desechados de conformidad con las regulaciones aplicables.

Se recomienda consultar al médico o químico farmacéutico, según proceda, para cualquier aclaración sobre la utilización del producto.

Fecha de Revisión: Octubre 2019

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños
